

学位論文の要旨

Unique expression profiles of mucin proteins in interstitial

pneumonia-associated lung adenocarcinomas

(間質性肺炎関連肺腺癌における mucin の発現特性)

Kataoka Toshiaki

片岡 俊朗

Department of Pathology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 病態病理学

(Doctoral Supervisor : Kenichi Ohashi, Professor)

(指導教員 : 大橋 健一 教授)

学位論文の要旨

Unique expression profiles of mucin proteins in interstitial pneumonia-associated lung adenocarcinomas

(間質性肺炎関連肺腺癌における mucin の発現特性)

http://www.hh.um.es/2019/HH_34_11_2019.htm

【目的】間質性肺炎(IP, interstitial pneumonia)は難治性の炎症性肺疾患であり、特発性間質性肺炎(IIP, Idiopathic IP)は原因不明で病態が分かっていない。肺癌の合併率が高いことが分かっており(千葉 et al., 2013)、時に間質性肺炎の蜂窩肺内の気管支上皮化生を示す上皮から肺腺癌が連続して発生することが知られている。しかし IIP の症例数が少ないことから IIP 関連肺腺癌についての研究は少なく、十分な知見が得られていない。今回、IIP 関連肺腺癌の組織分化的特徴を明らかにするため、IIP 関連肺腺癌における mucin の発現を調べた。

【材料・方法】神奈川循環器呼吸器病センターにて 1994 年 1 月から 2013 年 12 月までに外科的切除された肺腺癌 186 例を特発性間質性肺炎合併肺腺癌群 (IIP 群) 80 例と非合併群 (non-IIP 群) 106 例に分類した。全症例の 10 種類の mucin(MUC1, 2, 3B, 4, 5AC, 5B, 6, 7, 9, 21)の発現強度と発現頻度をスコア化し、これを mucin の種類毎に IIP 群と non-IIP 群の発現を比較した。ROC 曲線を用いて各種 mucin の発現が強い群、弱い群に分けた。これらデータと臨床情報、病理学的所見を比較して多変量解析を行った。また IIP 群と非 IIP 群、各 mucin の高発現群と低発現群における予後の比較検討を行った。

【結果】IIP 関連肺腺癌は喫煙者の高齢男性に多く、置換型の組織型を示すものが少なく、TRU(terminal respiratory unit)型以外の組織型を示す症例が多いという特徴が見られた。Mucin 発現は単変量解析の結果、IIP 群で non-IIP 群よりも MUC1, MUC7, MUC21 に

いて発現が弱く、MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC9 の発現が強かった。Lepidic 型では MUC5AC の発現が強く、TRU 型では MUC1, MUC21 において発現が強く、MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC9 の発現が弱かった。こうした傾向は IIP 関連肺腺癌の特徴と一致する。更に mucin 発現の特徴が臨床学的事項や病理学的特徴と独立していることを示すため多変量解析を行ったところ、IIP 関連肺腺癌において MUC1, MUC7, MUC21 は発現が低く、MUC4, MUC5B の発現は高かった。予後は IIP 群で悪く、mucin においては MUC7 低発現群で全生存率が低かった。

【考察】IIP 関連肺腺癌に環境因子とは独立した細胞分化形質的な特徴があることが示された。MUC1 は RAS/MAPK シグナル伝達経路(Cullen, 2007)や PI3K/AKT 経路(Liu et al., 2018)の活性化に関与しているとされ、MUC1 の高発現する肺腺癌は予後不良というデータがあるが(Lappi-Blanco et al., 2016)、予後の悪いはずの IIP 関連肺腺癌では MUC1 は低発現であった。IIP 関連肺腺癌では MUC1 において他の肺腺癌とは異なる分子学的機構が働いている可能性が考えられる。MUC4 は oncoprotein とされる ErbB2 (HER2)及び ErbB3 と結合し、PI3K/AKT 経路(Lakshmanan et al., 2015)や MAPK 経路(Cullen, 2007)が活性化しアポトーシスの抑制を起こすとされ MUC4 高発現群における予後不良が指摘されている(Rokutan-Kurata et al., 2017)。IIP 関連肺腺癌で MUC4 高発現である点はこうした報告と理論的に一致する。MUC5B は気道炎症との関連が指摘されており、IIP における慢性炎症により高発現になったと考えられる。MUC7 は喫煙者において低発現とされており(Fan and Bobek, 2010)、IIP 関連肺腺癌に低発現である点は一致する。MUC7 で予後に有意差が出たが、IIP 関連肺腺癌の割合が他のデータより高いためと思われる。MUC21 は micropapillary の組織亜型に高発現することが知られており(Matsumura et al., 2019)、non-TRU 型の多い IIP 関連肺腺癌では低発現したと思われる。

引用文献

- CULLEN, P. J. 2007. Signaling mucins: the new kids on the MAPK block. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 17, 241-57.
- FAN, H. & BOBEK, L. A. 2010. Regulation of Human MUC7 Mucin Gene Expression by Cigarette Smoke Extract or Cigarette Smoke and *Pseudomonas aeruginosa* Lipopolysaccharide in Human Airway Epithelial Cells and in MUC7 Transgenic Mice. *Open Respir Med J*, 4, 63-70.
- LAKSHMANAN, I., SESHACHARYULU, P., HARIDAS, D., RACHAGANI, S., GUPTA, S., JOSHI, S., GUDA, C., YAN, Y., JAIN, M., GANTI, A. K., PONNUSAMY, M. P. & BATRA, S. K. 2015. Novel HER3/MUC4 oncogenic signaling aggravates the tumorigenic phenotypes of pancreatic cancer cells. *Oncotarget*, 6, 21085-99.
- LAPPI-BLANCO, E., MAKINEN, J. M., LEHTONEN, S., KARVONEN, H., SORMUNEN, R., LAITAKARI, K., JOHNSON, S., MAKITARO, R., BLOIGU, R. & KAARTEENAHONEN, R. 2016. Mucin-1 correlates with survival, smoking status, and growth patterns in lung adenocarcinoma. *Tumour Biol*, 37, 13811-13820.
- LIU, B., PAN, S., XIAO, Y., LIU, Q., XU, J. & JIA, L. 2018. LINC01296/miR-26a/GALNT3 axis contributes to colorectal cancer progression by regulating O-glycosylated MUC1 via PI3K/AKT pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 37, 316.
- MATSUMURA, M., OKUDELA, K., NAKASHIMA, Y., MITSUI, H., DENDA-NAGAI, K., SUZUKI, T., ARAI, H., UMEDA, S., TATEISHI, Y., KOIKE, C., KATAOKA, T., IRIMURA, T. & OHASHI, K. 2019. Specific expression of MUC21 in micropapillary elements of lung adenocarcinomas - Implications for the progression of EGFR-mutated lung adenocarcinomas. *PLoS One*, 14, e0215237.
- ROKUTAN-KURATA, M., YOSHIZAWA, A., SUMIYOSHI, S., SONOBE, M., MENJU, T., MOMOSE, M., KOYAMA, M., SHIGETO, S., FUJIMOTO, M., ZHANG, M., MORITA, S., DATE, H. & HAGA, H. 2017. Lung Adenocarcinoma With MUC4 Expression Is Associated With Smoking Status, HER2 Protein Expression, and Poor Prognosis: Clinicopathologic Analysis of 338 Cases. *Clin Lung Cancer*, 18, e273-e281.
- 千葉, 弘., 夏井坂, 元. & 高橋, 弘. 2013. 【特発性間質性肺炎-この 10 年の進歩と今後の展望-】
特発性間質性肺炎の診断と治療の進歩 診断・疫学関連 わが国における疫学調査 北海道 STUDY. *日本胸部臨床*, 72, S8-S12.

論文目録

I 主論文

Unique expression profiles of mucin proteins in interstitial pneumonia-associated lung adenocarcinomas.

Kataoka T, Okudela K, Nakashima Y, Mitsui H, Matsumura M, Umeda S, Arai H, Baba T, Suzuki T, Koike C, Tateishi Y, Tajiri M, Takemura T, Ogura T, Masuda M, Ohashi K. *Histol Histopathol.* 2019 Nov;34(11):1243-1254. doi: 10.14670/HH-18-114. Epub 2019 Apr 9.

II 副論文

A molecular pathological study of four cases of ciliated muconodular papillary tumors of the lung.

Kataoka T, Okudela K, Matsumura M, Mitsui H, Suzuki T, Koike C, Sawazumi T, Umeda S, Tateishi Y, Yamanaka S, Ishikawa Y, Arai H, Tajiri M, Ohashi K. *Pathol Int.* 2018 Jun;68(6):353-358. doi: 10.1111/pin.12664. Epub 2018 Apr 6.

III 参考論文

1. Pulmonary melanocytic nevus - A case report with a mutation analysis of common driver oncogenes.

Tanaka M, Matsumura M, Okudela K, Mitsui H, Tateishi Y, Umeda S¹, Suzuki T, Koike C, Kataoka T, Kawano N, Kojima Y, Osawa H, Ohashi K. *Pathol Int.* 2019 Nov;69(11):667-671. doi: 10.1111/pin.12850. Epub 2019 Sep 25.

2. Specific expression of MUC21 in micropapillary elements of lung adenocarcinomas - Implications for the progression of EGFR-mutated lung adenocarcinomas.

Matsumura M, Okudela K, Nakashima Y, Mitsui H, Denda-Nagai K, Suzuki T, Arai H, Umeda S, Tateishi Y, Koike C, Kataoka T, Irimura T, Ohashi K. *PLoS One.* 2019 Apr 11;14(4):e0215237. doi: 10.1371/journal.pone.0215237. eCollection 2019.

3. A subpopulation of airway epithelial cells that express hepatocyte nuclear factor 4α -

its implication in the development of non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinoma.

Okudela K, Arai H, Kitamura H, Baba T, Mitsui H, Suzuki T, Sugiyama M, Honda E, Matsumura M, Takemura T, Kataoka T, Koike C, Tateshi Y, Tajiri M, Ogura T, Ohashi K

Histol Histopathol. 2019 Nov;34(11):1217-1227. doi: 10.14670/HH-18-098. Epub 2019 Mar 8.

4. Miliary lung metastases from non-small cell lung cancer with Exon 20 insertion: A dismal prognostic entity: A case report.

Sekine A, Katano T, Oda T, Ikeda S, Iwasawa T, Satoh H, Kataoka T, Okudela K, Ogura T.

Mol Clin Oncol. 2018 Dec;9(6):673-676. doi: 10.3892/mco.2018.1730. Epub 2018 Oct 1.